ITEM 212 : SYNDROME HEMORRAGIQUE D'ORIGINE HEMATOLOGIQUE

Physiologie

Hémostase = processus permettant de garder le sang à l'état fluide dans les vaisseaux (stopper les hémorragies et éviter les thromboses) : **hémostase primaire**, **coagulation** (ou **hémostase 2ndr**) et **fibrinolyse**
- **Hémostase primaire** : vasoconstriction, adhérence plaquettaire puis agrégation plaquettaire ➙ **thrombus blanc**
- **Coagulation** : séquence d'activations enzymatiques en cascade initiée par le facteur tissulaire, aboutissant à la transformation du fibrinogène (facteur I) en fibrine ➙ **thrombus rouge stabilisé** (**caillot de fibrine**)
- **Fibrinolyse** : destruction du caillot de fibrine

Hémostase primaire		- Vasoconstriction - **Adhérence plaquettaire** : fixation entre les plaquettes et le sous-endothélium, essentiellement par l'intermédiaire du **facteur Willebrand** **- Activation plaquettaire** - **Agrégation plaquettaire** : fixation de fibrinogène sur les plaquettes par les **glycoprotéines IIb/IIIa**
Coagulation		- Initiée par le **facteur tissulaire (FT)** en surface des cellules endothéliales activées, des monocytes activés et des cellules périvasculaires (fibroblastes, myocytes…) : fixation et activation du facteur VII - **Voie directe d'initiation** : **FT/facteur VIIa ➙ facteur X ➙ complexe prothrombinase** (**Xa** + **facteur Va**, **facteur 3 plaquettaire, calcium**) ➙ activation de la **prothrombine** (**II**) en **thrombine** (IIa) - **Voie d'amplification et de propagation** : FT/FVIIa ➙ **facteur IX** ➙ complexe avec le **facteur VIII** ➙ **FX** - **Rétro-activation par la thrombine** : active les **facteurs VIII**, **V** et le **facteur XI** (qui active le **facteur IX**) - **Thrombine** : transforme le **fibrinogène soluble** (**facteur I**) en réseau de **fibrine insoluble** formant un caillot, consolidé par l'effet du **facteur XIIIa** ➙ thrombus rouge
	Facteurs de coagulation	- **Proenzymes** (ou **cofacteur** pour les facteurs V et VIII), **synthétisées par le foie** - **Synthèse vitamine K-dépendante** : facteur **II**, **VII**, **IX** et **X** (et **protéine C** et **S**)
	Inhibition de la coagulation	- **Antithrombine III** : inhibition de la thrombine et du facteur Xa - **Système protéine C/protéine S** : inhibition des facteurs Va et VIIIa - **TFPI** (*Tissu Factor Pathway Inhibitor*) : inhibition du facteur Xa
Fibrinolyse		- **Plasminogène ➙ plasmine** : enzyme protéolytique dégradant la fibrine - Activation du plasminogène par le **tPA** (activateur tissulaire du plasminogène) et l'**urokinase** - Inhibition de la fibrinolyse : **α2-antiplasmine, α2-macroglobuline, PAI-1** (inhibiteur du tPA) et **PAI-2** (inhibiteur de l'urokinase, retrouvé chez la femme enceinte)

Diagnostic

C		- **Saignement cutanéomuqueux (en faveur d'une anomalie de l'hémostase primaire) : purpura, ecchymose,** - **Saignement profond/articulaire (en faveur d'une anomalie de l'hémostase secondaire)** : **hématome musculaire, profond, hémarthrose** - Signes **en faveur d'une pathologie sous-jacente** : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, maladie auto-immune (lupus notamment), hémopathie maligne, cancer ➙ L'association d'un purpura pétéchial et d'ecchymoses est très évocatrice d'une thrombopénie sévère
Bio	**TCA**	= Mesure du temps de coagulation après recalcification d'un plasma citraté appauvri en plaquettes et activation par une céphaline (= facteur 3 plaquettaire) et des facteurs contacts - Activation de la **voie intrinsèque** et **commune** : **facteurs contact** (**kininogène de haut poids moléculaire**, **prékallicréine**), facteurs communs (**II**, **V**, **X**, **fibrinogène**) et **intrinsèques** (**VIII**, **IX**, **XI**, **XII**) - Valeur de référence = **30 à 40 s** chez l'adulte ➙ allongement si rapport temps malade/témoin > **1,2**
		Allongement isolé : - Déficit en facteur anti-hémophilique : **facteur VIII** (hémophile A) ou **facteur IX** (B) - Déficit en **facteur XI** ou **facteur XII** - **Anticoagulant circulant** = temps de thrombine normal, non corrigé par l'épreuve de mélange : **SAPL** ou **Ac anti-facteur de coagulation (VIII, IX, XI, XII)** - **Présence d'héparine (HNF)** : test à la thrombine allongé, temps de reptilase normalisé *AU TOTAL : l'allongement du TCA peut révéler une anomalie à risque hémorragique (déficit en FVIII, IX ou XI), à risque thrombotique (anticoagulant circulant lupique), un déficit asymptomatique ne prédisposant pas à l'hémorragie (déficit en facteur XII)*
	Temps de Quick	= Mesure du temps de coagulation d'un plasma citraté appauvri en plaquettes, après recalcification et activation par une **thromboplastine** (= **facteur tissulaire**) avec ajout d'un **inhibiteur de l'héparine** (polybrène, inefficace sur le **fondaparinux**), sans phospholipide (moins sensible aux antiphospholipides) - Activation de la **voie extrinsèque** et **commune** : facteurs extrinsèques (**VII**) et communs (**I, II, V, X**) - Valeur de référence = **12 à 13 s** ➙ exprimé en **taux de prothrombine** (**normal > 70%**) ou en **INR** - Allongement isolé : **déficit en facteur VII** (début d'**hypovitaminose K** : le facteur VII ayant la ½ vie la plus courte (6-8h) est le premier abaissé dans ce cas / déficit très **exceptionnellement constitutionnel**)
	Allongement du TCA et du TP	- **Déficit en facteur II, V, X** : **déficit isolé**, **hypovitaminose K**, **insuffisance hépatocellulaire** - **Anomalie du fibrinogène** : **hypofibrinogémie**, **dysfibrinogémie**
	Temps de thrombine	= **Ajout de thrombine** : temps de coagulation augmenté en cas d'**anomalie du fibrinogène** - ↘ Fibrinogène = **hypofibrinogémie** : **congénitale, CIVD, chimiothérapie** (**asparaginase**)… - Fibrinogène normal = **dysfibrinogénémie** : **congénitale**, **cancer**, **Waldenström**, **myélome** ➙ À interpréter selon la présence d'un **syndrome inflammatoire** associé (↗ fibrinogène)

Diagnostic	Bio	**Facteur de coagulation**	**- Déficit isolé** : . Congénital (hémophilie) : VIII et IX ++, plus rarement II, V, X . Acquis : **X** (amylose), **V** (splénomégalie), **VII** (hypovitaminose K débutante) **- Déficits associés** : h**ypovitaminose K**, **insuffisance hépatocellulaire**
		TS	= Temps de saignement : vulnérant, opérateur-dépendant, reproductibilité et sensibilité médiocre - **Très peu utilisé**

THROMBOPATHIE

➙ À évoquer devant des **saignements cutanéo-muqueux inexpliqués** avec un **taux de plaquettes** et **TCA/TP normaux**

Cause	Acquise +++		- **Médicament inhibant les fonctions plaquettaires** : aspirine, AINS, thiénopyridine (clopidogrel, prasugrel) et apparentés (ticagrelor), ISRS… - **Hémopathie** : gammapathies monoclonales, syndrome myéloprolifératif, myélodysplasies
	Constitutionnelle		Plus rare, à évoquer plus facilement chez l'enfant et s'il existe des ATCD familiaux de saignement **- Maladie de Willebrand** : plus fréquente des maladies constitutionnelles de l'hémostase (0,5-1% pop gé) - Autres thrombopathies congénitales : Syndrome de Bernard Soulier, thrombasthénie de Glanzmann
MALADIE DE WILLEBRAND	*Constitutionnelle*		= **Déficit quantitatif ou qualitatif en facteur de Willebrand**, protéine qui permet l'adhérence des plaquettes au sous-endothélium. - **Déficit en facteur VIII souvent associé** (stabilisé par le facteur Willebrand) **-** Transmission majoritairement **dominante**, rarement récessive (déficit profond type III) et affecte les deux sexes - **Taux plasmatique du vWF** : normale = **50 à 150%** (↘ à 50% chez les sujets de groupe O ↗ pendant la grossesse)
		C	- **Antécédents familiaux** - **Saignements cutanés** (**ecchymoses**) et **muqueux** (**épistaxis, gingivorragies, ménométrorragies, hémorragies digestives**), spontanés ou provoqués (après extraction dentaire, amygdalectomie, circoncision), de gravité variable (très sévère dans le type 3 qui est exceptionnel)
		Bio	- **Nombre de plaquettes normal** - **Allongement du TCA** selon le taux de facteur VIII plus ou moins abaissé - **TS** ou **TO** : allongés dans la plupart des cas - Confirmation diagnostique : . **Dosage de l'activité vWF** (ex : activité cofacteur de la ristocétine vWF:RCo) . **Taux antigénique** (vWF:Ag) . **Dosage du facteur VIII** (VIII:C)
		Type	**- Type 1** = **déficit quantitatif** (le plus fréquent) : ↘ vWF:RCo , vWF:Ag et VIII:C dans les mêmes proportions *Un taux de vWF:RCo entre 30 et 50% est souvent lié à un groupe O et est habituellement peu symptomatique, il ne permet pas de retenir le diagnostic de maladie de Willebrand surtout en l'absence d'ATCD hémorragiques personnels ou familiaux.* - **Type 2** = **déficit qualitatif** : ↘ du taux de vWF:RCo à taux plus bas que le vWF:Ag et VIII:C - **Type 3** = **déficit quantitatif profond :** taux de vWF:RCo , vWF:Ag et VIII:C < 10%➙ rare, transmission autosomique récessive
		TTT	= **Curatif** en cas d'hémorragie active ou **préventif** avant une intervention chirurgicale ou un geste à risque
			Desmopressine (DDAVP) : = Entraîne une libération des réserves de facteur VIII et Willebrand : **-** Indiqué en 1re intention dans le déficit de type 1, par voie **IV** ou **intranasale** - Après test thérapeutique en milieu hospitalier: bon répondeur si ↗ taux de vWF (x3 à 6) en 30 minutes - Sous **restriction hydrique** (prévention d'une hyponatrémie) - Administration peut être répétée 12 à 24h après une première injection, mais avec une efficacité moindre. L'effet s'épuise si le médicament est injecté plusieurs fois (tachyphylaxie) ➙ Sans effet dans les types 3 et dans la plupart des types 2
			En 2e intention : - **Concentrés de facteur Willebrand purifié** par voie IV
		CI	**- Médicament : antiagrégant plaquettaire** ou **anticoagulant** (sauf avis spécialisé) **- Injections intramusculaires** **- Chirurgie**, **ou gestes invasifs** sans traitement préventif
	Acquise		= Plus rare, à évoquer chez le sujet âgé, en l'absence d'ATCDs familiaux : Ag vWF normal avec ↘ vWF:RCo
		Cause	- **Hypothyroïdie** **- Thrombocytémie essentielle** **- Cardiopathie valvulaire** - **Dysglobulinémie monoclonale** (IgG surtout) - **Auto-Ac** (difficile à mettre en évidence)

PATHOLOGIE DE LA COAGULATION

Pathologie acquise

→ Éliminer une **prise d'anticoagulant** (notamment d'anticoagulants oraux directs)

Insuffisance hépatocellulaire

= Coagulopathie par déficit de synthèse des protéines de la coagulation (activateurs et inhibiteurs), et par diminution de la clairance de certains d'entre eux
- **Allongement du TQ** : baisse précoce du **facteur VII** (demi-vie courte) puis du **facteur II** et **X**
- **Allongement du TCA** avec **taux de facteur VIII normal** (voire élevé dans les cas sévères)
- ↘ du **facteur V** = signe de gravité : **hépatopathie sévère**
- ↘ du **fibrinogène** : **insuffisance hépatique sévère**
- **Raccourcissement du temps de lyse des euglobulines** (**test de von Kaulla**) : **hyperfibrinolyse**
- **Thrombopénie** le plus souvent modérée ± majorée par un **hypersplénisme** en cas d'HTP

Coagulation intravasculaire disséminée

= **Activation majorée et diffuse de la coagulation**, généralement par expression en excès de facteur tissulaire :
- Par les **monocytes** : infection
- Par des **cellules endothéliales lésées** : choc, polytraumatisme, infection, accidents transfusionnels via les complexes Ag-Ac
- Par une **lésion d'organe riche en facteurs tissulaires** : placenta, prostate, poumon
- Par des **cellules tumorales :** poumon, pancréas, prostate, cellules leucémiques

Cette surexpression de FT se traduit par une génération incontrôlée de thrombine qui entraîne une consommation des facteurs de coagulation, une activation des plaquettes, avec une réaction fibrinolytique variable (génération de plasmine)

Cause

- **Infection sévère : virale, bactérienne** (à BGN ++), **parasitaire** (paludisme à *P. falciparum*)
- **Néoplasie : poumon, pancréas, prostate, leucémie** (LAM3 ++)
- **Accident transfusionnel**
- **Hémolyse sévère intravasculaire**
- **Chirurgie lourde** : thoracique, pancréatique, pelvienne…
- **Polytraumatisme**, **brûlures étendues**
- **Pathologie obstétricale** : **hématome rétroplacentaire, embolie amniotique, toxémie gravidique, éclampsie, mort fœtale in utéro, môle hydatiforme, placenta praevia**
- Autres : **morsure de serpent, embolie graisseuse**, **malformation vasculaire** (hémangiomes, anévrismes, vascularites), **déficit homozygote en protéine C ou S**

C

= Manifestations **hémorragiques** et/ou **thrombotiques** :
- **Saignements cutanéo-muqueux spontanés** (purpura, ecchymose…), plus rarement **viscéraux**, provoqués par un **geste** (chirurgie, ponction), un **accouchement** ou **traumatique**
- **Microthromboses des gros organes** = **rein, foie, poumon** : **défaillance multiviscérale**
- **Atteinte cutanée extensive et nécrotique** (**purpura fulminans**) : **infections** (BGN, méningocoque) ou chez le nouveau-né ave **déficit homozygote en protéine C ou S**

Bio

AUCUN SIGNE BIOLOGIQUE PATHOGNOMONIQUE DE CIVD ET AUCUNE ANOMALIE N'EST CONSTANTE
→ Résultats variables selon la sévérité du CIVD : score diagnostique
- Anomalies les plus caractéristiques : - **Thrombopénie**
  - **Hypofibrinogémie** et ↗ des monomères de fibrine

→ *Anomalies possiblement absentes en cas de CIVD compensée, mais la diminution relative du taux de fibrinogène et du nombre de plaquettes entre deux prélèvements a alors la même valeur diagnostique*
- **Allongement du TCA et TQ** variable : souvent modéré, voire absent, au début
- **Diminution variable des facteurs**, affectant plus sévèrement le **facteur V que FII, VII et X**
- **Hyperfibrinolyse** variable :
  . ↗ **PDF** dont **D-dimères et des monomères de fibrine**
  . **Raccourcissement du temps de lyse des euglobulines** < 3h

TTT

- **Traitement étiologique** fondamental
- Hémorragie grave : - Transfusion de **concentrés plaquettaires**
  - Injection de **concentrés de fibrinogène** ou de **plasma frais congelé**

DD

Fibrinolyse aiguë primitive

= Libération massive d'activateurs du plasminogène : exceptionnelle
Cause :
- **Chirurgie** (notamment **hépatique** ou **pulmonaire**)
Cancer

C

- **Hémorragie grave** avec **saignement en nappe**

Bio

- **Hypofibrinogémie sévère** < 1 g/l
- Numération plaquettaire normale
- **Allongement du TQ** avec **facteur V bas ou effondré**
- **Taux de D-dimère** augmenté du fait du cancer ou de la chirurgie
- Taux de monomères de fibrine normal
- **Temps de lyse des euglobulines très court** (< 30 minutes)

Pathologie constitutionnelle

Hypo vitaminose K

= Synthèse non fonctionnelle des facteurs vitamine-K dépendants : **facteurs II, VII, IX, X**, **protéines C** et **S**

Cause
- Chez le nouveau-né : = Par **immaturité hépatique** associée à une **carence d'apport maternelle** : saignements digestifs, du cordon, parfois intracrâniens
  - Rare aujourd'hui : apport systématique de vitamine K1 *po* à la naissance
- Chez l'enfant et l'adulte :
  - Traitement par **AVK**
  - Carence d'apport : **dénutrition sévère, alimentation parentérale exclusive sans compensation**
  - Défaut d'absorption: - Obstruction des voies biliaires = **cholestase chronique**
    - **Malabsorption** : résection intestinale, maladie cœliaque
  - **Destruction de la flore intestinale** par une antibiothérapie
  - **Intoxication accidentelle** (empoisonnement à la mort-aux-rats…)

Bio
- **TQ et TCA allongés** : - Diminution des **facteurs II, VII, IX, X**
  - **Facteur V** et **fibrinogène** normaux
  - Facteur IX est aussi abaissé (mais donnée inutile au diagnostic)

TTT
- **Vitamine K orale** ou **IVL** : correction lente en **6 à 12h**
- **Perfusion de complexe prothrombinique (PPSB)** : correction rapide en **30 minutes**

Hémophilie acquise

= Ac interférant avec la coagulation : généralement **Ac anti-VIII**, très rarement Ac **anti-IX**, **V** ou **II**

Cause
= Touche le sujet très âgé, ou plus rarement la femme jeune dans le post-partum ou à distance d'un accouchement
- **Idiopathique** dans 50% des cas
- Associé à une **pathologie auto-immune**, un **cancer** ou une **hémopathie maligne**

Dg
- Saignements inexpliqués chez un patient sans antécédents hémorragiques : **hématomes, ecchymoses**, plus rarement **hémorragie digestive** ou **rétropéritonéale, hématurie**…
- **TCA constamment allongé**, non corrigé par l'apport de plasma témoin
- **Taux de facteur VIII diminué** (souvent < 5%), parfois effondré (< 1%)
- Recherche de l'**Ac anti-facteur VIII** plasmatique systématique devant toute découverte d'un déficit en facteur VIII, particulièrement chez l'adulte

TTT
- Contrôler les saignements par un agent court-circuitant l'inhibiteur : **complexes prothrombiniques activés** ou **facteur VII activé recombinant**
- Inhiber la synthèse d'Ac : **corticothérapie** et/ou **immunosuppresseurs (cyclophosphamide…)**

➝ **Mortalité élevée** malgré le traitement = 8-20%

Hémophilie génétique

= **Déficit congénital** en **facteur VIII** = **hémophilie A** (1/5000 garçons) ou **IX** = **hémophilie B** (1/25 000)
- Transmission récessive liée à l'X : n'atteint que les garçons (sauf cas exceptionnel), femmes conductrices
- 30% des cas ***de novo***, sans antécédents familiaux
- Gravité dépend de la sévérité du déficit en facteur : **sévère** < 1%, **modérée** = 1 à 5%, **mineur** = 5 à 30%, ou **fruste** = 30 à 50% (asymptomatique)
- Sévérité de l'hémophilie et le taux de facteur VIII ou IX sont en général similaires chez les sujets atteints d'une même famille

C
- **Hémarthrose** (manifestation la plus typique) : surtout des genoux, des coudes et des chevilles, jusqu'à la **destruction articulaire** avec **malformation** et **rétractions tendineuses**
- **Hématomes profonds et musculaires** = possiblement grave par leur volume ou leur localisation : **plancher de la bouche** (asphyxie), **loge antérieure de l'avant-bras** (syndrome de Volkmann), **creux axillaire** ou **poplité** (compression vasculaire), **rétro-orbital** (cécité), **psoas**

Dg
- **Allongement isolé du TCA** corrigé après addition de plasma témoin normal, TQ et TS normaux
- **Déficit isolé en facteur VIII** ou **IX** : **quantitatif** (**Ag**) et **qualitatif** (**c** : détermine la sévérité)
- En cas de déficit en facteur VIII : facteur Willebrand normal (vWF:Ag et vWF:RCo > 50%)

TTT
Injection de concentrés de facteur VIII ou IX d'origine plasmatique ou **recombinante** :
- Rythme des injections selon : - **L'indication** : saignement, chirurgie, prophylaxie
  - **Le poids**
  - **La demi-vie** : **8h** pour le facteur VIII, **12h** pour le facteur IX
- Risque majeur = **apparition d'un inhibiteur anti-facteur VIII/IX** : rend inefficace le traitement

➝ Risque plus élevé chez l'hémophile A sévère
- **Risque infectieux** exceptionnel (nul en cas de facteur recombinant) : **VHB, VHC, VIH**

➝ Hémophile A mineur : utilisation possible de **desmopressine** (**DDAVP**) après test thérapeutique en cas de saignement mineur ou de chirurgie à faible saignement

Mesures associées
- Suivi par un centre spécialisé, carte d'hémophile
- Proscrire : gestes vulnérants (injection IM), situation à risque (sport violent), médicaments touchant l'hémostase (aspirine, antiplaquettaire)
- **Compression prolongée** et **pansement compressif** après toute ponction veineuse ou injection sous-cutanée

Autres
- **Déficit en facteur VII** : rare
- Autres déficits : exceptionnel (< 1/1 million)